



REC'D 16 NOV 2004

WIPO

PCT

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le

1-1 AOUT 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA RÈGLE  
17.1. a) OU b)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 210502

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>6 AOUT 2003</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0309700</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE <b>- 6 AOUT 2003</b> PAR L'INPI		<b>NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  <b>SANTARELLI</b> <b>14, avenue de la Grande Armée</b> <b>75017 PARIS</b>	
<b>Vos références pour ce dossier</b> <i>(facultatif)</i> <b>BIE118094 /AMR/SC</b>			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b> Demande de brevet Demande de certificat d'utilité Demande divisionnaire <i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N° _____ Date _____ N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)  Dérivés de 4',4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonates) nouveaux et compositions les contenant			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b> (Cochez l'une des 2 cases) <input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF		INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)  Etablissement public à caractère scientifique et technologique _____ _____ 101, Rue de Tolbiac, 75654 PARIS Cedex 13, France _____	
Domicile ou siège Rue Code postal et ville Pays		_____ _____ FRANCE FRANCAISE _____	
Nationalité N° de téléphone <i>(facultatif)</i> Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		_____ _____ N° de télécopie <i>(facultatif)</i>	
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

6 AOUT 2003  
INPI PARIS

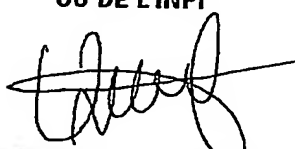
0309700

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
page 2/2

**BR2**

DB 540 W / 210502

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b> Nom Prénom Cabinet ou Société  N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel  Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		SANTARELLI  14 Avenue de la Grande Armée  75017 PARIS  01 40 55 43 43 01 42 67 56 29	
<b>7 INVENTEUR (S)</b> Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b> Établissement immédiat ou établissement différé  Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG	
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b> Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>	
Bruno QUANTIN N°92.1206 SANTARELLI			

La présente invention a pour objet des composés nouveaux, des procédés pour la préparation de ces composés, des formulations pharmaceutiques comprenant ces composés, et l'utilisation de ces composés en thérapeutique. La  
5 présente invention concerne en particulier des composés qui sont utiles dans le traitement et la prévention de l'hypertension artérielle primaire et secondaire, d'un ictus, de l'ischémie myocardique, de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale, de l'infarctus du  
10 myocarde, d'une maladie vasculaire périphérique, de la protéinurie diabétique, du syndrome X et du glaucome.

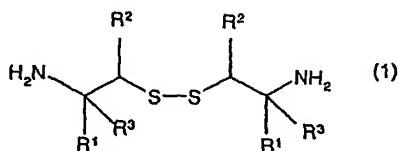
L'hypertension artérielle est une affection dont les causes restent généralement inconnues. Des facteurs extrinsèques qui peuvent participer comprennent l'obésité,  
15 un mode de vie sédentaire, l'absorption excessive d'alcool ou de sel et le stress. Des facteurs intrinsèques suggérés en tant que facteurs jouant un rôle comprennent la rétention de fluide, l'activité du système nerveux sympathique et la constriction des vaisseaux sanguins.  
20 L'hypertension artérielle peut contribuer directement ou indirectement à des maladies du cœur, du système vasculaire périphérique et cérébral, du cerveau, de l'œil et du rein.

Le traitement de l'hypertension artérielle comprend l'utilisation d'agents diurétiques, d'agents de  
25 blocage adrénergique, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine, d'antagonistes des récepteurs d'angiotensine, d'antagonistes du calcium et de vasodilatateurs directs. Il est souhaitable d'identifier des composés supplémentaires pour le traitement de  
30 l'hypertension artérielle.

Les présents inventeurs ont identifié des composés nouveaux qui sont efficaces dans la réduction de l'hypertension artérielle et qui, ainsi, sont utiles dans le traitement de l'hypertension artérielle et des maladies  
35 auxquelles elle contribue indirectement et directement.

En conséquence, la présente invention comprend des composés de formule (1) :

5



dans laquelle

chaque groupement  $\text{R}^1$  est identique à l'autre  
10 groupement  $\text{R}^1$  et représente :

un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$ , alcényle en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_6$   
ou alcynyle en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_6$ ,

un groupe  $(\text{CH}_2)_n$ benzyle dans lequel  $n$  est égal à  
0 ou 1,

15 un groupe  $(\text{CH}_2)_m$ (cycloalkyle en  $\text{C}_3$  à  $\text{C}_6$ ) dans  
lequel  $m$  est égal à 0 ou 1,

chacun des groupes alkyle, alcényle, alcynyle,  
benzyle ou cycloalkyle étant substitué avec un ou deux  
groupes représenté par le groupement A.

20 Le groupement A représente :

un groupe carboxylate  $\text{COOH}$  ou  $\text{COOR}$ ,  $\text{R}$   
représentant un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$  ou  $\text{CH}_2$ phényle ;

un groupe sulfonate  $\text{SO}_3\text{H}$  ou  $\text{SO}_3\text{R}'$ ,  $\text{R}'$   
représentant un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$  ou  $\text{CH}_2$ phényle ;

25 un groupe phosphonate  $\text{PO}_3\text{H}_2$  ou  $\text{PO}_3\text{R}''\text{R}'''$ ,  $\text{R}''$  et  
 $\text{R}'''$  représentant indépendamment  $\text{H}$ , un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  
 $\text{C}_6$  ou  $\text{CH}_2$ phényle ;

chaque groupement  $\text{R}^2$  est identique à l'autre  
groupement  $\text{R}^2$  et représente  $\text{H}$ , un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$ ,  
30 alcényle en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_6$  ou alcynyle en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_6$ , chaque groupe  
alkyle, alcényle ou alcynyle étant facultativement  
substitué avec le groupement B.

Le groupement B représente :

un groupe carboxylate,  $\text{COOH}$  ou  $\text{COOR}'$ ,  $\text{R}'$   
35 représentant un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$  ou  $\text{CH}_2$  phényle ;

un groupe phényle facultativement substitué avec un radical hydroxyle.

En variante,  $R^1$  et le groupe  $R^2$  situés sur l'atome de carbone adjacent peuvent, conjointement avec les  
5 atomes de carbone auxquels ils sont chacun joints, former un groupe cycloalkyle contenant 5 à 10 atomes de carbone.

Chaque groupement  $R^3$  est identique à l'autre groupement  $R^3$  et représente un atome d'hydrogène ou un  
groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , ou bien  $R^1$  et  $R^3$  peuvent,  
10 conjointement avec les atomes de carbone auxquels ils sont l'un et l'autre joints, former un groupe cycloalkyle ayant 5 à 10 atomes de carbone.

sous réserve que le composé ne consiste pas en 4,4'-dithiobis(sodium-acide 3-aminobutane-1-sulfonique) ou  
15 4,4'-dithiobis((2,2-diméthylpropyl)-3-aminobutane-1-sulfonate).

Dans un autre aspect, la présente invention a pour objet une méthode pour la prévention ou le traitement de l'hypertension artérielle et des maladies indirectement et directement liées, comprenant l'administration d'une  
20 quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de la présente invention. Dans un autre aspect, la présente invention propose des compositions pharmaceutiques comprenant un composé de la présente invention, de préférence en association avec un diluant ou support  
25 pharmaceutiquement acceptable.

Dans un autre aspect, la présente invention propose un composé de la présente invention destiné à être utilisé en thérapeutique, et en particulier en médecine humaine.

30 Dans un autre aspect, la présente invention propose l'utilisation d'un composé de la présente invention pour la production d'un médicament destiné au traitement de l'hypertension artérielle et de maladies indirectement et directement liées.

35 Dans un autre aspect, la présente invention propose une méthode de traitement d'un patient souffrant

d'hypertension artérielle et de maladies indirectement et directement liées, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de la présente invention.

5           La présente invention propose des méthodes pour la prévention ou le traitement de l'hypertension artérielle et de maladies auxquelles l'hypertension artérielle contribue directement ou indirectement. Ces maladies comprennent des maladies du cœur, du système vasculaire  
10 périphérique et cérébral, du cerveau, de l'œil et du rein. En particulier, les maladies comprennent l'hypertension artérielle primaire et secondaire, un ictus, l'ischémie myocardique, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale, l'infarctus du myocarde, une maladie vasculaire  
15 périphérique, la protéinurie diabétique, le syndrome X et le glaucome.

Telle qu'elle est utilisée dans le présent mémoire, l'expression "composé de la présente invention" désigne un composé de formule (I) ou un de ses sels ou  
20 produit de solvatation pharmaceutiquement acceptable.

L'expression "alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>", telle qu'elle est utilisée dans le présent mémoire, désigne un groupe hydrocarboné à chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 6 atomes de carbone. Des exemples de groupes alkyle, de la  
25 manière utilisée dans le présent mémoire, comprennent, mais à titre non limitatif, les groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle, isopropyle, n-butyle et tertibutyle.

L'expression "alcényle en C<sub>2</sub> à C<sub>6</sub>", telle qu'elle est utilisée dans le présent mémoire, désigne un groupe hydrocarboné à chaîne droite ou ramifiée ayant 1 à 6 atomes  
30 de carbone, contenant une ou plusieurs doubles liaisons. Des exemples de groupes alcényle, de la manière utilisée dans le présent mémoire, comprennent, mais à titre non limitatif, le groupe vinyle et des groupes similaires.

35           L'expression "alcynyle en C<sub>2</sub> à C<sub>6</sub>", telle qu'elle est utilisée dans le présent mémoire, désigne un groupe

hydrocarboné à chaîne droite ou ramifiée ayant 1 à 6 atomes de carbone, contenant une ou plusieurs triples liaisons. Un exemple de groupe alcynyle, de la manière utilisée dans le présent mémoire, comprend, mais à titre non limitatif, le  
5 groupe éthyne.

L'expression "cycloalkyle en C<sub>5</sub> à C<sub>10</sub>" désigne un noyau carboné cyclique non aromatique ayant 5 à 10 atomes de carbone. Ce noyau peut contenir facultativement jusqu'à 3 doubles liaisons carbone - carbone. Les groupes  
10 cycloalkyle comprennent, à titre d'exemple mais non à titre limitatif, les groupes cyclopentyle, cyclohexyle, cyclo-octyle et cycloheptyle.

De préférence, R<sup>1</sup> est choisi entre des groupes alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, alcényle en C<sub>2</sub> à C<sub>6</sub> et benzyle substitués  
15 avec un ou deux groupes représentés par le groupement A répondant à la définition précitée.

De préférence, R<sup>2</sup> est choisi entre H, des groupes alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> et alcényle en C<sub>2</sub> à C<sub>6</sub>, chaque groupe alkyle ou alcényle étant facultativement substitué avec un  
20 ou plusieurs groupes représentés par le groupement B défini ci-dessus.

De préférence, R<sup>3</sup> représente H.

Bien que les groupes préférés pour chaque variable aient été généralement énumérés ci-dessus  
25 séparément pour chaque variable, des composés appréciés de la présente invention comprennent ceux dans lesquels plusieurs variables ou chaque variable dans la formule (I) sont (est) choisie(s) parmi les groupes appréciés, plus appréciés ou préférés pour chaque variable. En conséquence,  
30 la présente invention est destinée à comprendre toutes les associations de groupes appréciés, plus appréciés et préférés.

L'homme de l'art reconnaîtra que des stéréocentres existent dans les composés de formule (I). En  
35 conséquence, la présente invention comprend tous les stéréo-isomères et isomères géométriques possibles de la



formule (I) et comprend non seulement des composés racémiques mais également les isomères optiquement actifs. Lorsqu'un composé de formule (I) est désiré sous forme d'un énantiomère unique, il peut être obtenu par résolution du produit final ou par synthèse stéréospécifique à partir de la matière de départ isomériquement pure ou bien de n'importe quel intermédiaire convenable. La résolution du produit final, d'un intermédiaire ou d'une matière de départ peut être effectuée par n'importe quel procédé convenable connu dans ce domaine. Voir, par exemple, Stereochemistry of Carbon Compounds par E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) et Tables of Resolving Agents par S. H. Wilen. En outre, dans les cas où des formes tautomères des composés de formule (I) sont possibles, la présente invention est destinée à comprendre toutes les formes tautomères des composés.

Le spécialiste de la chimie organique notera que de nombreux composés organiques peuvent former des complexes avec des solvants dans lesquels ils ont été amenés à réagir ou à partir desquels ils sont précipités ou cristallisés. Ces complexes sont connus sous le nom de "produits de solvation". Par exemple, un complexe avec l'eau est connu sous le nom de "hydrate". Les produits de solvation du composé de formule (I) entrent dans le cadre de la présente invention.

Le spécialiste de la chimie organique notera également que de nombreux composés organiques peuvent exister sous plus d'une forme cristalline. Par exemple, la forme cristalline peut varier d'un produit de solvation à l'autre. Ainsi, toutes les formes cristallines des composés de formule (I) ou de leurs produits de solvation pharmaceutiquement acceptables sont incluses dans le cadre de la présente invention.

L'homme de l'art notera également que les composés de la présente invention peuvent être également utilisés sous forme d'un de leur sel ou produit de

solvatation pharmaceutiquement acceptable. Les sels physiologiquement acceptables des composés de formule (I) comprennent des sels classiques formés à partir d'acides ou de bases inorganiques ou organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que des sels d'addition d'ammonium quaternaire. Des exemples plus spécifiques de sels d'acides convenables comprennent les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, nitrique, perchlorique, fumarique, acétique, propionique, succinique, glycolique, formique, lactique, maléique, tartrique, citrique, palmoïque, malonique, hydroxymaléique, phénylacétique, glutamique, benzoïque, salicylique, fumarique, toluènesulfonique, méthane-sulfonique, naphthalène-2-sulfonique, benzènesulfonique, hydroxynaphtoïque, iodhydrique, malique, stéroïque, tannique, etc. D'autres acides tels que l'acide oxalique, bien que n'étant pas en eux-mêmes pharmaceutiquement acceptables, peuvent être utiles dans la préparation de sels utiles comme intermédiaires dans l'obtention des composés de la présente invention et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Des exemples plus spécifiques de sels basiques convenables comprennent les sels de sodium, de lithium, de potassium, de magnésium, d'aluminium, de calcium, de zinc, de N,N'-dibenzyléthylène-diamine, de chloroprocaine, de choline, de diéthanolamine, d'éthylènediamine, de N-méthylglucamine et de procaine. Des références ci-après à un composé conforme à la présente invention concernent à la fois les composés de formule (I) et leurs sels et produits de solvatation pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de la présente invention et leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables sont administrés convenablement sous forme de compositions pharmaceutiques. Ces compositions peuvent être présentées convenablement à des fins d'utilisation de manière classique en mélange avec un ou plusieurs supports ou excipients physiologiquement acceptables. Le ou les supports doivent être "acceptables"

en ce sens qu'ils doivent être compatibles avec les autres ingrédients de la formulation et ils ne doivent pas être néfastes pour le sujet les recevant.

Bien qu'il soit possible d'administrer  
5 thérapeutiquement les composés de la présente invention sous forme de la substance chimique brute, il est préférable de présenter l'ingrédient actif sous forme d'une formulation pharmaceutique.

En conséquence, la présente invention propose en  
10 outre une formulation pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) ou un de ses sels ou produit de solvatation pharmaceutiquement acceptable en association avec un ou plusieurs supports pharmaceutiquement acceptables et, facultativement, d'autres ingrédients thérapeutiques et/ou  
15 prophylactiques.

Les formulations comprennent celles convenables pour l'administration orale, parentérale (y compris sous-cutanée, par exemple par injection ou au moyen d'un comprimé à dépôt, intradermique, intrathécal,  
20 intramusculaire, par exemple par dépôt, et intraveineuse), rectale et topique (y compris dermique, buccale et sublinguale) ou sous une forme convenable pour l'administration par inhalation ou insufflation, bien que la voie convenant le mieux puisse dépendre, par exemple, de  
25 l'état et de l'affection du receveur. Les formulations peuvent être présentées convenablement sous une forme posologique unitaire et peuvent être préparées par n'importe lequel des procédés bien connus dans le domaine de la pharmacie. Tous les procédés comprennent l'étape  
30 consistant à mettre en association les composés ("ingrédients actifs") avec le support qui comprend un ou plusieurs ingrédients accessoires. En général, les formulations sont préparées en mettant uniformément et intimement en association l'ingrédient actif avec des  
35 véhicules liquides ou des supports solides finement divisés ou bien avec ces deux types de supports et ensuite, si

nécessaire, en façonnant le produit en la formulation désirée.

Les formulations convenables pour l'administration orale peuvent être présentées sous forme d'unités discrètes telles que des capsules, cachets ou comprimés (par exemple des comprimés à mâcher, en particulier pour une administration pédiatrique), chacun contenant une quantité prédéterminée de l'ingrédient actif ; sous forme d'une poudre ou de granules ; sous forme d'une solution ou d'une suspension dans un liquide aqueux ou un liquide non aqueux ; ou sous forme d'une émulsion liquide huile-dans-eau ou d'une émulsion liquide eau-dans-huile. L'ingrédient actif peut également être présenté sous forme d'un bol, d'un électuaire ou d'une pâte.

Un comprimé peut être préparé par compression ou moulage, facultativement avec un ou plusieurs ingrédients accessoires. Des comprimés produits par compression peuvent être préparés en comprimant dans une machine convenable l'ingrédient actif sous une forme à écoulement libre telle qu'une poudre ou des granules, facultativement en mélange avec d'autres excipients classiques tels que des liants (par exemple un sirop, la gomme arabique, la gélatine, le sorbitol, la gomme adragante, un mucilage d'amidon, la polyvinylpyrrolidone ou l'hydroxyméthylcellulose), des charges (par exemple le lactose, le saccharose, la cellulose microcristalline, l'amidon de maïs, le phosphate de calcium ou le sorbitol), des lubrifiants (par exemple le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc, le polyéthylèneglycol ou la silice), des agents de délitement (par exemple la fécule de pomme de terre ou le glycolate d'amidon sodique) ou des agents mouillants tels que le laurylsulfate de sodium. Des comprimés moulés peuvent être préparés en moulant dans une machine convenable un mélange du composé pulvérisé humidifié avec un diluant liquide inerte. Les comprimés peuvent être facultativement enrobés ou entaillés et peuvent être formulés de manière à

provoquer la libération lente ou contrôlée de l'ingrédient actif qui s'y trouve. Les comprimés peuvent être enrobés par des procédés bien connus dans ce domaine.

En variante, les composés de la présente invention peuvent être incorporés à des préparations liquides orales telles que des suspensions, solutions ou émulsions aqueuses ou huileuses, des sirops ou élixirs, par exemple. En outre, des formulations contenant ces composés peuvent être présentées à l'état de produits secs destinés à une reconstitution avec de l'eau ou un autre véhicule convenable avant utilisation. Ces préparations liquides peuvent contenir des additifs classiques tels que des agents de mise en suspension, par exemple le sirop de sorbitol, la méthylcellulose, le glucose/sirop de sucre, la gélatine, l'hydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, un gel de stéarate d'aluminium ou des matières grasses comestibles hydrogénées ; des agents émulsionnants tels que la lécithine, le mono-oléate de sorbitane ou la gomme arabique ; des véhicules non aqueux (qui peuvent comprendre des huiles comestibles) tels que l'huile d'amande, l'huile de coprah fractionnée, des esters huileux, le propylèneglycol ou l'alcool éthylique ; et des conservateurs tels que le p-hydroxybenzoate de méthyle ou de propyle ou l'acide sorbique. Ces préparations peuvent également être formulées à l'état de suppositoires, contenant par exemple des excipients classiques pour suppositoires tels que le beurre de cacao ou d'autres glycérides.

Les formulations pour l'administration parentérale comprennent des solutions injectables stériles aqueuses et non aqueuses qui peuvent contenir des antioxydants, des tampons, des agents bactériostatiques et des solutés qui rendent la formulation isotonique avec le sang du receveur choisi ; et des suspensions aqueuses et non aqueuses stériles qui peuvent comprendre des agents de mise en suspension et des agents épaississants. Les

formulations peuvent être présentées dans des récipients à dose unique ou doses multiples, par exemple des ampoules et flacons clos hermétiquement, et peuvent être stockées à l'état séché par congélation (lyophilisé) nécessitant  
5 seulement l'addition d'un véhicule liquide stérile, par exemple de l'eau pour préparations injectables, immédiatement avant utilisation. Des solutions et suspensions injectables extemporanées peuvent être préparées à partir de poudres, granules et comprimés  
10 stériles du type décrit précédemment.

Les formulations pour l'administration rectale peuvent être présentées à l'état de suppositoires avec les supports usuels tels que le beurre de cacao, une graisse dure ou le polyéthylèneglycol.

15 Les formulations pour l'administration topique dans la cavité buccale, par exemple pour l'administration buccale ou sublinguale, comprennent des tablettes comprenant l'ingrédient actif dans un excipient aromatisé tel que la saccharose et la gomme arabique ou la gomme  
20 adragante, et des pastilles comprenant l'ingrédient actif dans un excipient tel que la gélatine et le glycérol ou le saccharose et la gomme arabique.

Pour l'administration topique à l'épiderme, les composés peuvent être formulés à l'état de crèmes, de gels,  
25 de pommades ou de lotions ou sous forme d'un timbre transdermique.

Les composés peuvent également être formulés à l'état de préparations pour dépôt. Ces formulations à longue durée d'action peuvent être administrées par  
30 implantation (par exemple par voie sous-cutanée ou intramusculaire) ou bien par injection intramusculaire. Ainsi, par exemple, les composés peuvent être formulés avec des matières polymères ou hydrophobes convenables (par exemple sous forme d'une émulsion dans une huile  
35 acceptable) ou des résines échangeuses d'ions, ou sous

forme de dérivés très faiblement solubles, par exemple sous forme d'un sel très faiblement soluble.

Pour l'administration intranasale, les composés de la présente invention peuvent être utilisés, par exemple, sous forme d'un liquide d'atomisation, d'une  
5 poudre ou de gouttes.

Pour l'administration par inhalation, les composés conformes à la présente invention sont délivrés convenablement sous forme d'un aérosol émis par  
10 pulvérisation par un récipient sous pression ou un nébuliseur, au moyen d'un agent propulseur convenable, par exemple le 1,1,1,2-trifluoréthane (HFA 134A) et le 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227), le dioxyde de carbone ou un autre gaz convenable. Dans le cas d'un  
15 aérosol sous pression, la dose exacte peut être déterminée en installant une valve destinée à délivrer une quantité mesurée. Les capsules et cartouches constituées, par exemple, de gélatine, destinées à être utilisées dans un inhalateur ou insufflateur peuvent être formulées de  
20 manière à contenir un mélange de poudres constitué d'un composé de la présente invention et d'un excipient en poudre convenable tel que le lactose ou l'amidon.

En plus des ingrédients mentionnés particulièrement ci-dessus, les formulations peuvent  
25 comprendre d'autres agents classiques dans ce domaine en rapport avec le type de formulation en question ; par exemple, les formulations convenables pour l'administration orale peuvent comprendre des agents aromatisants.

L'homme de l'art notera qu'une référence dans le  
30 présent mémoire à un traitement s'étend à la prophylaxie ainsi qu'au traitement de maladies ou symptômes établis. En outre, on notera que la quantité d'un composé de la présente invention requise pour l'utilisation dans un traitement varie en fonction de la nature de l'affection  
35 traitée et de l'âge et de l'état du patient et sera finalement laissée à la discrétion du médecin traitant ou

vétérinaire. Cependant, en général, les doses utilisées pour le traitement d'un patient humain adulte sont comprises habituellement dans l'intervalle de 0,02 à 5000 mg par jour, de préférence de 1 à 1500 mg par jour. La  
5 dose désirée peut être présentée convenablement en une dose unique ou de manière fractionnée en plusieurs doses administrées à des intervalles appropriés, par exemple sous forme de deux, trois, quatre ou plus de quatre doses secondaires par jour. Les formulations conformes à la  
10 présente invention peuvent contenir 0,1 à 99 % de l'ingrédient actif, convenablement 30 à 95 % pour les comprimés et capsules et 3 à 50 % pour les préparations liquides.

Le composé de formule (I) destiné à être utilisé  
15 dans la présente invention peut être utilisé en association avec un ou plusieurs autres agents thérapeutiques, par exemple des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, des agents de blocage du canal calcium, des diurétiques du type thiazide, des antagonistes des récepteurs  
20 d'angiotensine et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine. Ainsi, la présente invention propose dans un aspect supplémentaire l'utilisation d'une association comprenant un composé de formule (I) et un agent thérapeutique supplémentaire dans le traitement de  
25 l'hypertension artérielle.

Lorsque les composés de formule (I) sont utilisés en association avec d'autres agents thérapeutiques, les composés peuvent être administrés successivement ou simultanément par n'importe quelle voie convenable.

30 Les associations mentionnées ci-dessus peuvent être présentées convenablement à des fins d'utilisation sous forme d'une formulation pharmaceutique et, ainsi, des formulations pharmaceutiques comprenant une association répondant à la définition précitée conjointement de manière  
35 optimale avec un support ou excipient pharmaceutiquement acceptable constituent un aspect supplémentaire de la



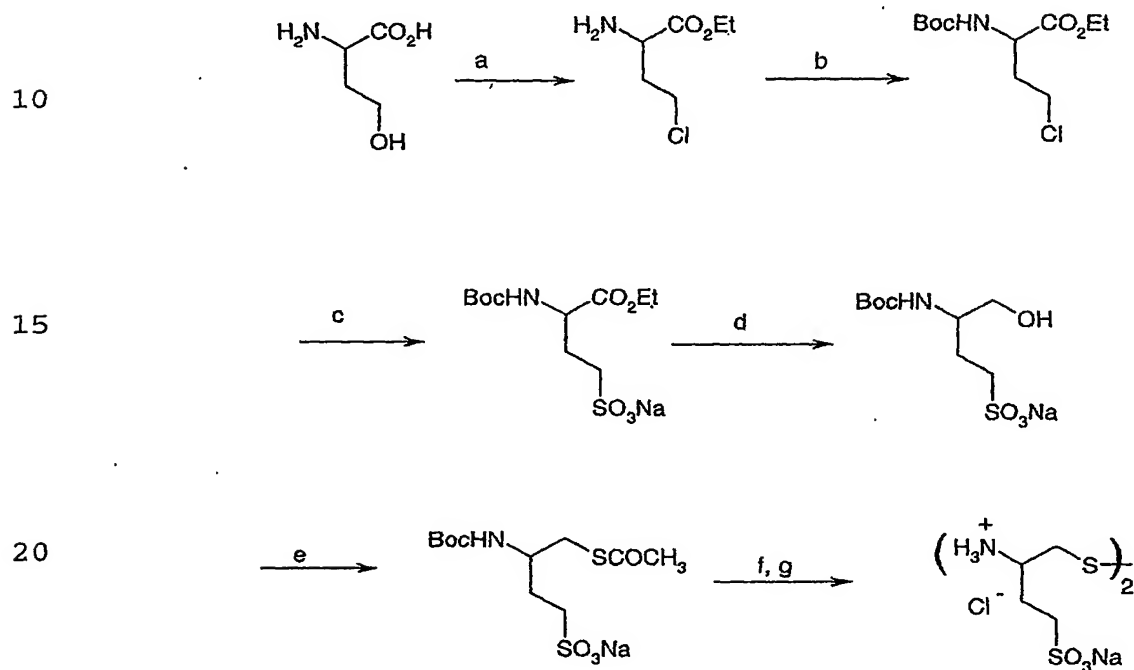
présente invention. Les différents constituants de ces associations peuvent être administrés successivement ou simultanément dans des formulations pharmaceutiques séparées ou combinées.

5                   Lorsqu'ils sont combinés dans la même formulation, on notera que les deux composés doivent être stables et compatibles l'un avec l'autre et les autres constituants de la formulation et peuvent être formulés pour l'administration. Lorsqu'ils sont formulés séparément,  
10 ils peuvent être fournis dans n'importe quelle formulation convenable, commodément d'une manière connue pour de tels composés dans ce domaine.

                  Lorsqu'un composé de formule (I) est utilisé en association avec un second agent thérapeutique actif contre  
15 la même maladie, la dose de chaque composé peut différer de celle administrée lorsque le composé est utilisé seul. Les doses appropriées seront aisément déterminées par l'homme de l'art.

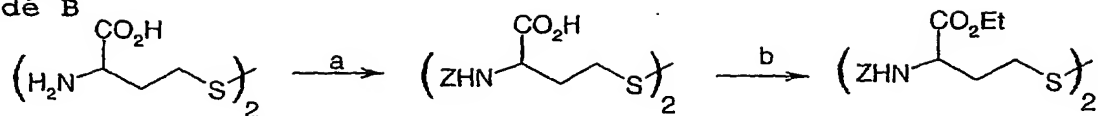
Les composés de formule (1) dans laquelle  $R^1$  représente un groupe alkyle substitué avec un groupement A qui est un groupe  $SO_3H$  ou  $SO_3R_1$  peuvent être préparés par les procédés suivants :

5 Procédé A

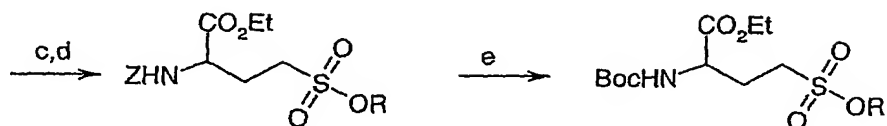


Clé a)  $SOCl_2/EtOH$ , b)  $(Boc)_2O/DMF/NEt_3$ , c)  $NaI/Na_2SO_3$ , d)  $LiBH_4$ , e)  $Ph_3P/azodicarboxylate\ de\ diisopropyle/CH_3COSH$ , f) solution aqueuse de  $HCl$ , g)  $I_2$ .

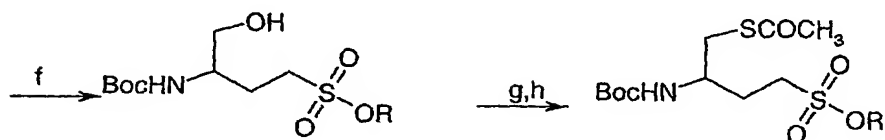
Procédé B



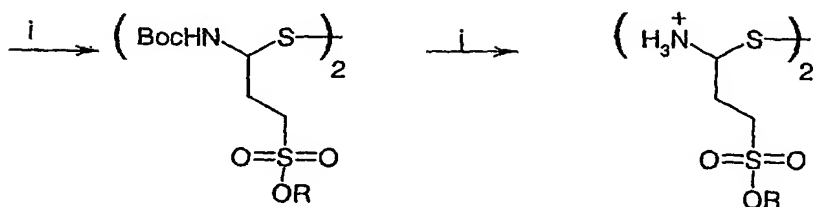
5



10



15



20

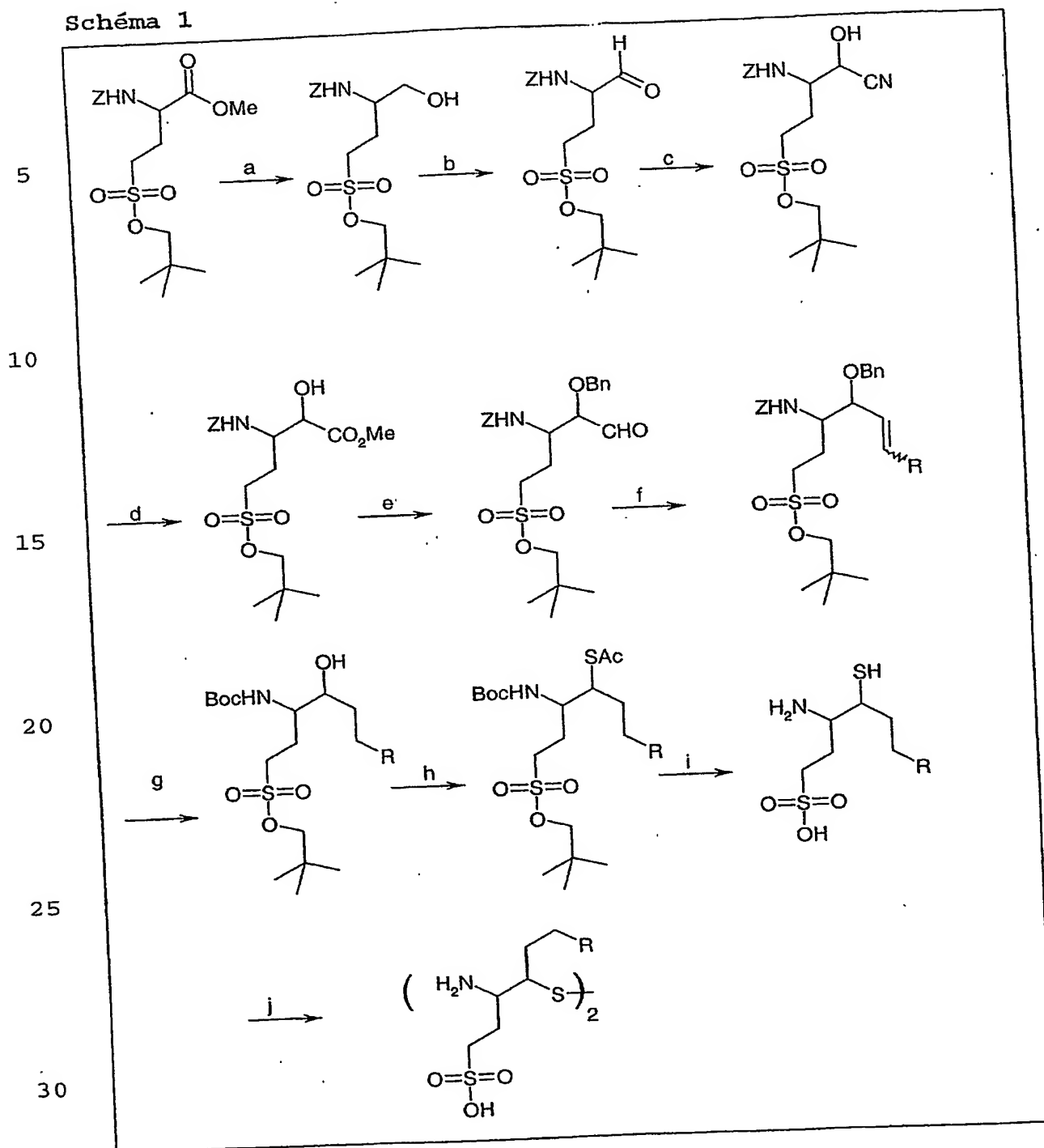
Clé a)  $\text{PhCH}_2\text{OCOCl}$ /solution aqueuse de  $\text{NaOH}$ , b)  $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$ ,  
 c)  $\text{Cl}_2/\text{CCl}_4/\text{EtOH}$ , d)  $\text{ROH}/\text{NET}_3$ , e)  $(\text{Boc})_2\text{O}/10\%$  de  $\text{Pd/C}/\text{H}_2$ ,  
 f)  $\text{LiBH}_4$ , g)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}/\text{NET}_3$ , h)  $\text{CH}_3\text{COSK}$ , i)  $\text{HO}^-/\text{O}_2$ , j)  $\text{TFA}$ .

25

Z représente un groupe protecteur convenable, par exemple un groupe benzyloxycarbonyle.

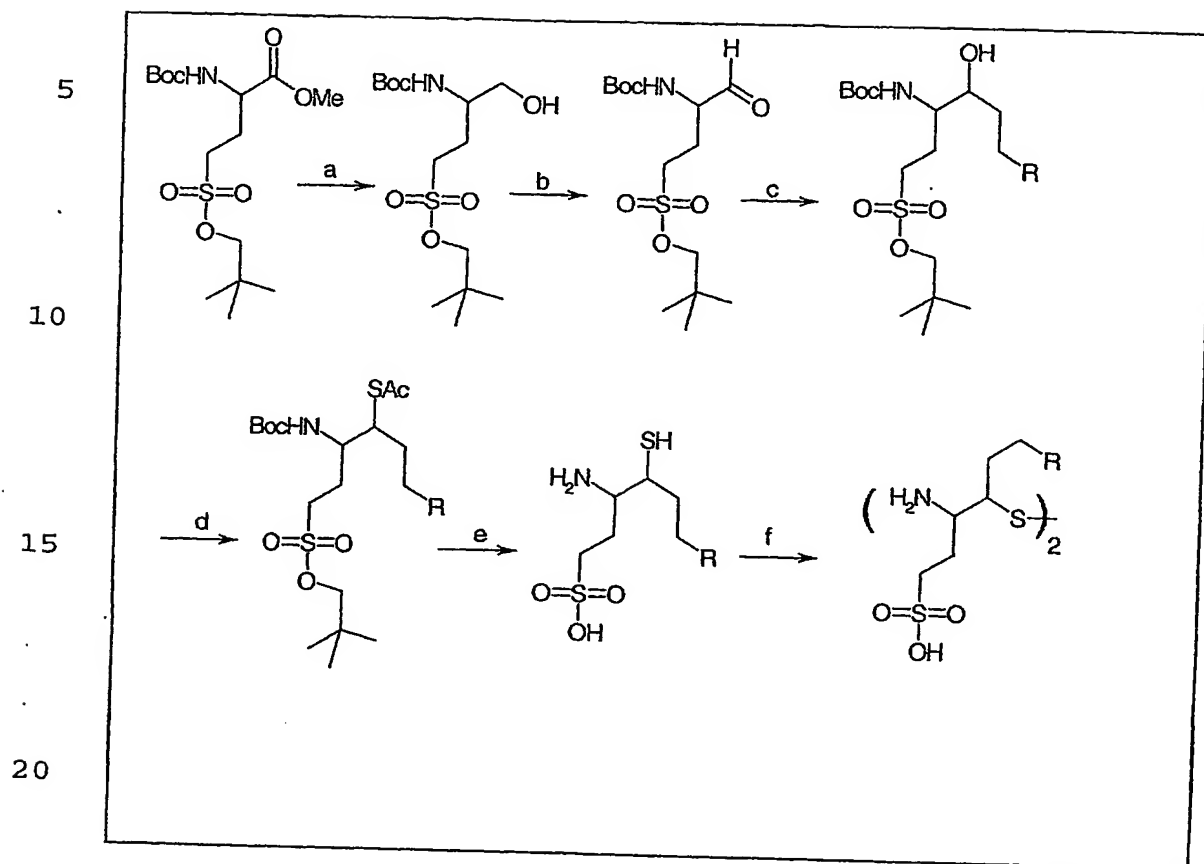
D'autres procédés permettant de préparer des composés de formule (I) sont illustrés par les schémas suivants.

Schéma 1



Clé a :  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiCl}$  ; b :  $\text{DMSO}$ ,  $(\text{COCl}_2)_2$  ; c :  $\text{NaCN}$  ; d :  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeOH}$  ; e :  $\text{PhCH}_2\text{Br}$ ,  $\text{NaH}$  puis  $\text{DIBAL}$  ; f :  $\text{RCH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$ ,  $n\text{BuLi}$  ; g :  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{Boc}_2\text{O}$  ; h : Mitsunobu ; i :  $\text{HCl}$ , reflux ; j :  $\text{I}_2$ ,  $\text{EtOH}$

Schéma 2

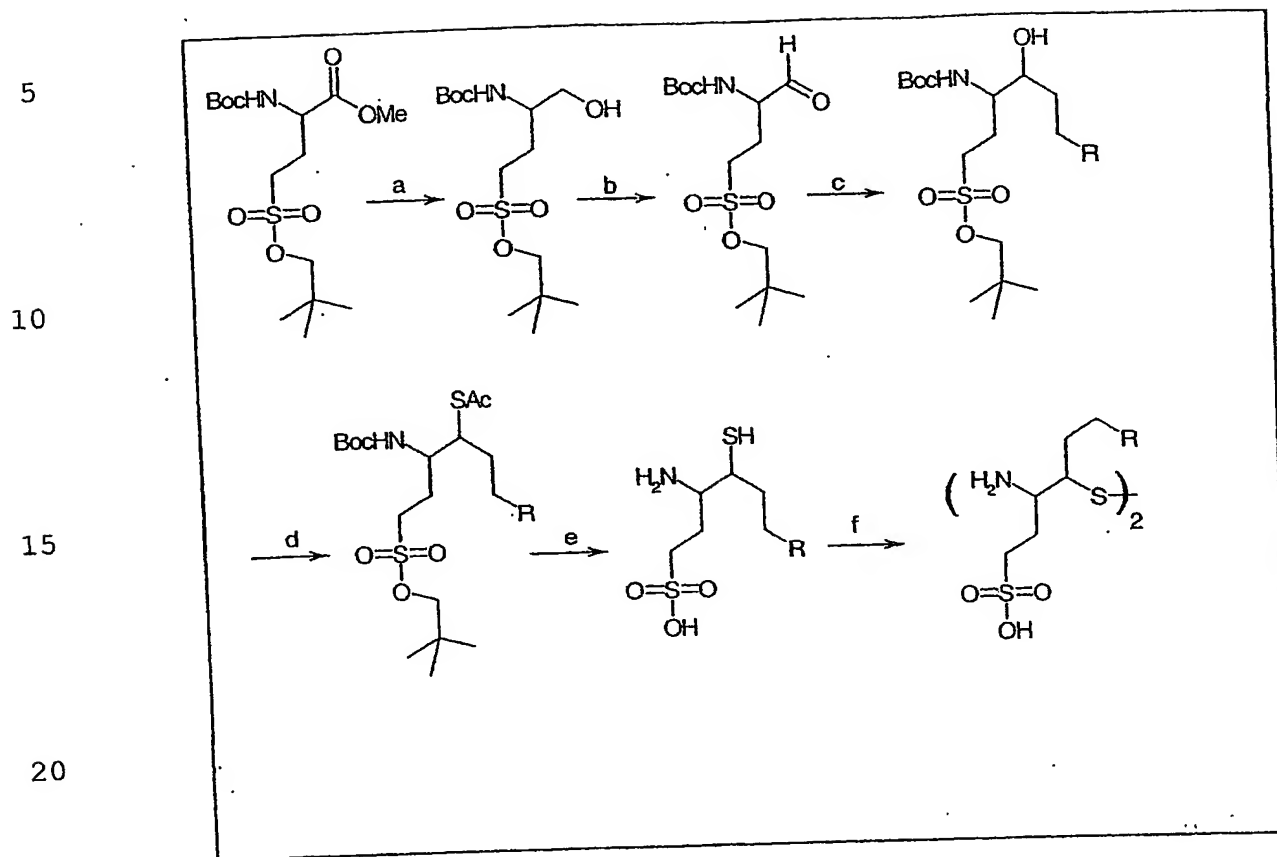


25 Clé a :  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiCl}$  ; b :  $\text{DMSO}$ ,  $(\text{COCl}_2)_2$  ; c :  $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{ZnBr}$  ;  
 d : Mitsunobu ; e :  $\text{HCl}$ , reflux ; f :  $\text{I}_2$ ,  $\text{EtOH}$

D'autres composés de formule (1) peuvent être préparés par des procédés analogues aux procédés ci-dessus et seront manifestes par l'homme de l'art. Par exemple, des  
 30 composés à fonction thiol peuvent être préparés de la manière décrite dans *J. Med. Chem.*, 1994,37, 2950 - 2957. Ainsi, ces composés peuvent être convertis en des composés de formule (1) par des procédés analogues à ceux décrits ci-dessus.

35 La demande dont cette description et les revendications font partie peut être utilisée comme base de

Schéma 2



25

Clé a :  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiCl}$  ; b :  $\text{DMSO}$ ,  $(\text{COCl}_2)_2$  ; c :  $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{ZnBr}$  ;  
 d : Mitsunobu ; e :  $\text{HCl}$ , reflux ; f :  $\text{I}_2$ ,  $\text{EtOH}$

D'autres composés de formule (1) peuvent être préparés par des procédés analogues aux procédés ci-dessus et seront manifestes par l'homme de l'art. Par exemple, des composés à fonction thiol peuvent être préparés de la manière décrite dans J. Med. Chem., 1994,37, 2950 - 2957. Ainsi, ces composés peuvent être convertis en des composés de formule (1) par des procédés analogues à ceux décrits ci-dessus.

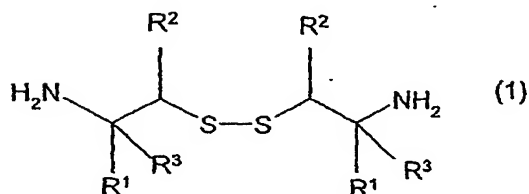
30

35

priorité en ce qui concerne n'importe quelle demande ultérieure. Les revendications d'une telle demande ultérieure peuvent être destinées à n'importe quelle caractéristique nouvelle ou association de caractéristiques nouvelles décrites dans le présent mémoire. Ces revendications peuvent être sous forme de revendications de produit, de composition, de procédé ou d'utilisation et peuvent comprendre, à titre d'exemple et non à titre limitatif, une ou plusieurs des revendications suivantes.

# REVENDICATIONS

1. Composé caractérisé en ce qu'il répond à la formule (1)



dans laquelle

chaque groupement  $\text{R}^1$  est identique à l'autre groupement  $\text{R}^1$  et représente :

un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$ , alcényle en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_6$  ou alcynyle en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_6$ ,

un groupe  $(\text{CH}_2)_n$ benzyle dans lequel  $n$  est égal à 0 ou 1,

un groupe  $(\text{CH}_2)_m$ (cycloalkyle en  $\text{C}_3$  à  $\text{C}_6$ ) dans lequel  $m$  est égal à 0 ou 1,

chacun des groupes alkyle, alcényle, alcynyle, benzyle ou cycloalkyle étant substitué avec un ou deux groupes représenté par le groupement A ;

le groupement A représente :

un groupe carboxylate  $\text{COOH}$  ou  $\text{COOR}$ ,  $\text{R}$  représentant un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$  ou  $\text{CH}_2$ phényle ;

un groupe sulfonate  $\text{SO}_3\text{H}$  ou  $\text{SO}_3\text{R}'$ ,  $\text{R}'$  représentant un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$  ou  $\text{CH}_2$ phényle ;

un groupe phosphonate  $\text{PO}_3\text{H}_2$  ou  $\text{PO}_3\text{R}''\text{R}'''$ ,  $\text{R}''$  et  $\text{R}'''$  représentant indépendamment  $\text{H}$ , un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$  ou  $\text{CH}_2$ phényle ;

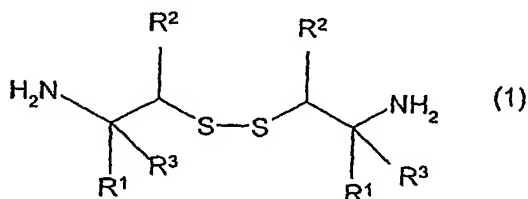
chaque groupement  $\text{R}^2$  est identique à l'autre groupement  $\text{R}^2$  et représente  $\text{H}$ , un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$ , alcényle en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_6$  ou alcynyle en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_6$ , chaque groupe alkyle, alcényle ou alcynyle étant facultativement substitué avec le groupement B ;

le groupement B représente :



REVENDEICATIONS

1. Composé caractérisé en ce qu'il répond à la formule (1)



10

dans laquelle

chaque groupement  $R^1$  est identique à l'autre groupement  $R^1$  et représente :

15 un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , alcényle en  $C_2$  à  $C_6$  ou alcynyle en  $C_2$  à  $C_6$ ,

un groupe  $(CH_2)_n$ benzyle dans lequel  $n$  est égal à 0 ou 1,

un groupe  $(CH_2)_m$ (cycloalkyle en  $C_3$  à  $C_6$ ) dans lequel  $m$  est égal à 0 ou 1,

20 chacun des groupes alkyle, alcényle, alcynyle, benzyle ou cycloalkyle étant substitué avec un ou deux groupes représenté par le groupement A ;

le groupement A représente :

25 un groupe carboxylate  $COOH$  ou  $COOR$ ,  $R$  représentant un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  ou  $CH_2$ phényle ;

un groupe sulfonate  $SO_3H$  ou  $SO_3R'$ ,  $R'$  représentant un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  ou  $CH_2$ phényle ;

30 un groupe phosphonate  $PO_3H_2$  ou  $PO_3R_2''''$ ,  $R''$  et  $R'''$  représentant indépendamment  $H$ , un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  ou  $CH_2$ phényle ;

chaque groupement  $R^2$  est identique à l'autre groupement  $R^2$  et représente  $H$ , un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , alcényle en  $C_2$  à  $C_6$  ou alcynyle en  $C_2$  à  $C_6$ , chaque groupe alkyle, alcényle ou alcynyle étant facultativement substitué avec le groupement B ;

le groupement B représente :

un groupe carboxylate,  $\text{COOH}$  ou  $\text{COOR}'$ ,  $\text{R}'$  représentant un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$  ou  $\text{CH}_2$ phényle ;

un groupe phényle facultativement substitué avec un radical hydroxyle ;

5            en variante,  $\text{R}^1$  et le groupe  $\text{R}^2$  situés sur l'atome de carbone adjacent peuvent, conjointement avec les atomes de carbone auxquels ils sont chacun joints, former un groupe cycloalkyle contenant 5 à 10 atomes de carbone ;

chaque groupement  $\text{R}^3$  est identique à l'autre  
10 groupement  $\text{R}^3$  et représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$ , ou bien  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^3$  peuvent, conjointement avec l'atome de carbone auxquels ils sont l'un et l'autre joints, former un groupe cycloalkyle ayant 5 à 10 atomes de carbone ;

15            sous réserve que le composé ne consiste pas en 4,4'-dithiobis(sodium-acide 3-aminobutane-1-sulfonique) ou 4,4'-dithiobis((2,2-diméthylpropyl)-3-aminobutane-1-sulfonate).

2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que  $\text{R}^1$  est choisi entre des groupes  
20 alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$ , alcényle en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_6$  et benzyle, chacun de ces groupes étant substitué avec un ou deux groupes représentés par le groupement A défini dans la revendication 1.

3. Composé suivant les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que  $\text{R}^2$  est choisi entre H, un groupe  
25 alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$  et un groupe alcényle en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_6$ , chacun de ces groupes pouvant être substitué avec un ou deux groupes représentés par le groupement B défini dans la revendication 1.

30            4. Composé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que  $\text{R}^3$  représente H.

5. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il est destiné à  
35 être utilisé en thérapeutique.

- un groupe carboxylate,  $\text{COOH}$  ou  $\text{COOR}'$ ,  $\text{R}'$  représentant un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$  ou  $\text{CH}_2\text{phényle}$  ;  
 un groupe phényle facultativement substitué avec un radical hydroxyle ;
- 5 en variante,  $\text{R}^1$  et le groupe  $\text{R}^2$  situés sur l'atome de carbone adjacent peuvent, conjointement avec les atomes de carbone auxquels ils sont chacun joints, former un groupe cycloalkyle contenant 5 à 10 atomes de carbone ;  
 chaque groupement  $\text{R}^3$  est identique à l'autre
- 10 groupement  $\text{R}^3$  et représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$ , ou bien  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^3$  peuvent, conjointement avec l'atome de carbone auxquels ils sont l'un et l'autre joints, former un groupe cycloalkyle ayant 5 à 10 atomes de carbone ;
- 15 sous réserve que le composé ne consiste pas en 4,4'-dithiobis(sodium-acide 3-aminobutane-1-sulfonique) ou 4,4'-dithiobis((2,2-diméthylpropyl)-3-aminobutane-1-sulfonate).
2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que  $\text{R}^1$  est choisi entre des groupes
- 20 alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$ , alcényle en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_6$  et benzyle, chacun de ces groupes étant substitué avec un ou deux groupes représentés par le groupement A défini dans la revendication 1.
3. Composé suivant les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que  $\text{R}^2$  est choisi entre H, un groupe
- 25 alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_6$  et un groupe alcényle en  $\text{C}_2$  à  $\text{C}_6$ , chacun de ces groupes pouvant être substitué avec un ou deux groupes représentés par le groupement B défini dans la revendication 1.
- 30 4. Composé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que  $\text{R}^3$  représente H.
5. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il est destiné à
- 35 être utilisé en thérapeutique.

6. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4.

5 7. Utilisation d'un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'hypertension artérielle et des maladies directement et indirectement liées.

6. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4.

5 7. Utilisation d'un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'hypertension artérielle et des maladies directement et indirectement liées.

10 8. Méthode de traitement de l'hypertension artérielle et de maladies indirectement et directement liées chez un patient, caractérisée en ce qu'elle comprend l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4.

---



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous Informer : INPI DIRECT

INPI 0 825 83 85 87  
0,35 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BIE118094/FR/LK/TM/VHA
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0309700
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
Dérivés de 4',4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonates) nouveaux et compositions les contenant		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1 Nom		ROQUES
Prénoms		Bernard Pierre
Adresse	Rue	38 rue Cabanis, 75014 PARIS, FR
	Code postal et ville	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
Société d'appartenance (facultatif)		
2 Nom		INGUIMBERT
Prénoms		Nicolas
Adresse	Rue	9 rue Guichard - appt 324, 94230 CACHAN, FR
	Code postal et ville	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
Société d'appartenance (facultatif)		
3 Nom		FOURNIE-ZALUSKI
Prénoms		Marie-Claude
Adresse	Rue	16 avenue de Bouvines, 75011 PARIS, FR
	Code postal et ville	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 6 Août 2004 Laurent KURTZ N°00.0404 SANTARELLI